TUMORĂ NEUROEPITELIALĂ DISEMBRIOPLAZICĂ

C.A. Sîrbu
Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central Bucureşti, Clinica de Neurologie

REZUMAT

TND descrise relativ recent de Daumas-Duport (1988) sunt leziuni benigne ce afectează copiii şi tinerii, caracterizate clinic prin crize parţiale complexe refractare la tratament şi cu examan neurologic normal. Aspectul histologic este variabil, confuzia cu glioamele fiind posibilă. Localizarea comună este corticală dar şi subcorticală frecvent în lobul temporal. Diagnosticul se menţioanează pe criterii clinico- radiologice: crize parţiale cu sau fără generalizare secundară, cu debut sub 20 ani, fără deficit neurologic sau cu deficit stabil, localizare corticală, fără efect de masă şi edem perilezional. O exereză chirurgicală completă permite în general remiterea crizelor. În evoluţie pot surveni complicaţii precum hematoame sau infarcte hemoragice intratumorale. Tratamentul chirurgical precoce este indicaţia optimă pentru prevenirea eventualelor accidente evolutive şi modificărilor psihocomportamentale produse de crize.
Cuvinte cheie: Tumori neuroepiteliale disembrioplazice; tratament; crize refractare

ABSTRACT

Dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNTs) are benign lesions affecting children and young patients, caracterized by intractable partial complexe seizures and normal neurologic examination. Because histological heterogeneity of DNTs it s difficult to differentiate it from gliomas. The common location is cortical but subcortical too, mainly in the temporal lobe. The diagnosis of DNTs must be considered by clinical and imagistic criteria: partial seizures, with or without secondary generalization, beginning before the age 20, no neurological deficit or stable congenital deficit, cortical topography of the lesion, no mass effect and no perilesional edema. The epilepsy can be cured by gross total surgical removal. The risks of intratumoral hematoma or hemorrhagic infarct are possible. Soon surgical treatment is the choise for preventing evolutive and seizures complications.
Key words: Dysembryoplastic neuroepithelial tumors; treatment; refractory cryses

ISTORIC

Pacientă de 24 ani se prezintă în clinică pentru crize parţiale complexe, polimorfe, rezistente la tratament şi tulburări psihice intercritice. Antecedentele heredocolaterale sunt fără importanţă.

Din istoric reţinem o naştere fără incidente şi o evoluţie psihomotorie normală până la vârsta de trei ani când mama remarcă o schimbare radicală de comportament. Dintr-un copil sociabil, comunicativ, fiica devine, introvertită, timidă. Performanţele şcolare sunt excepţionale în primele două clase primare, ulterior devenind un elev mediocru. Momentul declinului intelectual care a determinat efectuarea unui examen psihologic complex survine la câteva luni de la apariţia unor crize atone complexe. Apare o dependenţă faţă de mamă, soră, etc.

Tot acum, la vârsta de 11 ani (1992), se efectuează şi prima investigaţie imagistică. Tomografia cerebrală computerizată evidenţiază o arie hipodensă difuză, relativ neomogenă, temporo-parietal stânga, cu caracter de edem-glioză postencefalitică şi care nu interferă cu poziţia şi forma sistemului ventricular. Cu această ocazie se instituie primul tratament anticonvulsivant cu Carbamazepin şi Fenitoin care controlează mediocru crizele. Din acest motiv este reevaluată imagistic prin rezonanţă magnetică după un an când se menţionează diagnosticul de tumoră parietotemporală stângă neoperabilă.

Timp de 13 ani urmează diverse medicaţii anticonvulsivante care nu reuşesc să controleze crizele. O dată cu vârsta s-a modificat şi patternul crizelor, acestea devenind parţiale motorii complexe uneori cu generalizare secundară, zilnice, agravate ca intensitate şi frecvenţă perimenstrual. Intervenţia chirurgicală a fost refuzată de mamă de fiecare dată. La noi se prezintă cu diagnosticul de tumoră parietotemporală stângă inoperabilă cu epilepsie secundară, după 13 ani de la debutul crizelor.

Examenul neurologic este în limite normale, iar EEG (figura 1) surprinde un traseu dezorganizat cu ritm alfa de 9 c/s, ascuţit, cu amplitudine de peste 120 mV, cu aspect iritativ lezional net, cu unde teta şi delta polimorfe. Deschiderea ochilor nu modifică semnificativ traseul. După 80 secunde de hiperpnee apar vârfuri lente bifazice diseminate în derivaţiile posterioare, declanşând o criză electrică ce însoţeşte o criză clinică în timpul înregistrării. Probele biologice sunt în limite normale.

Tomografia computerizată nativă şi cu contrast (figura 2) evidenţiează o arie hipodensă neomogenă de 4/3 cm cu posibilă formaţiune septată de aproximativ 1,5 cm în stuctură, situată temporoparietal stânga, cu retractie corticală adiacentă. Leziunea nu se încarcă cu substanţe de contrast.

Rezonanţa magnetică cerebrală (figura 3 şi 4) decelează o formaţiune de 32,3/43,12 mm în plan axial şi

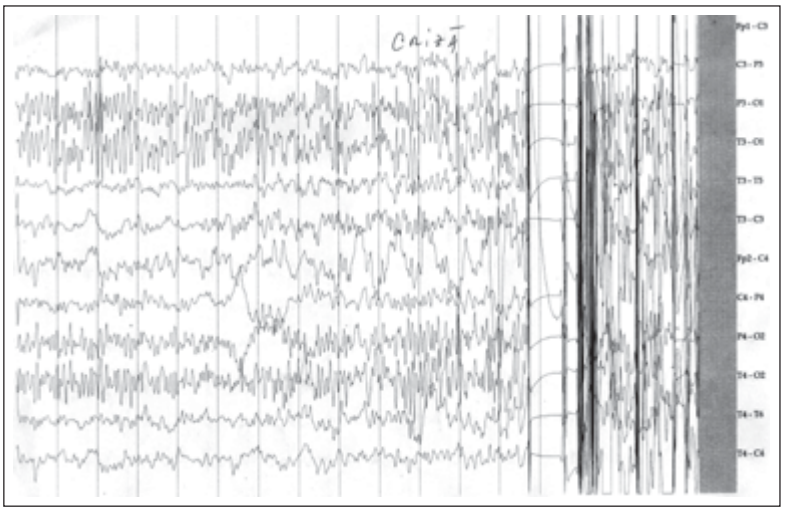

Figura 1

Figura 2

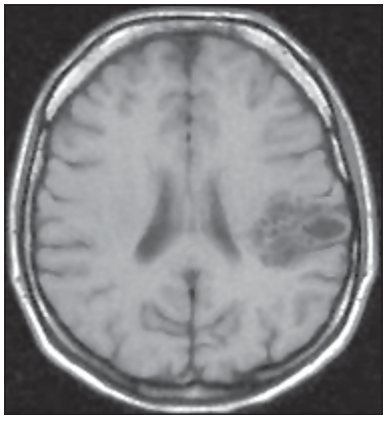

Figura 3

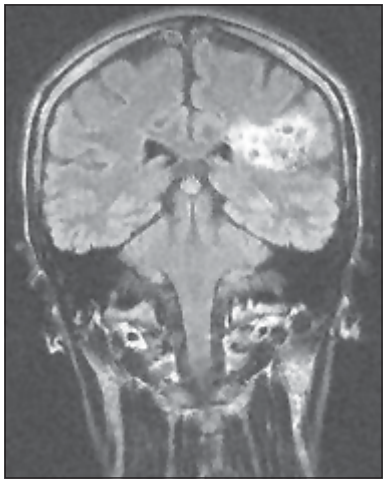

Figura 4

de 28,3 mm în plan craniocaudal localizată parietal stânga corticosubcortical, cu aspect septat multichistic neomogen. Deoarece pacienta refuză biopsia cerebrală, ne orientăm pentru o explorare complementară imagistică care ne dă informaţii asupra activităţii metabolice a tumorii. Se efectuează tomoscintigrafia cerebrală cu radiotrasor oncotrop TC 99m MIBI care nu evidenţiează acumularea acesteia la nivelul leziunii. Analiza datelor anamnestice, clinice şi imagistice ne conduc spre diagnosticul de tumoră neuroepitelială disembrioplazică (TND).

DISCUŢII

TND au fost descrise pentru prima dată în 1998 de către Daumas-Duport şi colab, mai mult pe baze histologice decât imagistice, conceptul dezvoltându-se mult până în prezent graţie aportului imagistic. Astăzi termenul de TND se referă la tumori polimorfe ce iau naştere în timpul embriogenezei.

Din punct de vedere al epidemiologiei vârsta de apariţie este între 6 şi 35 ani, cu o medie de 21,5 ani şi o repartiţie egală pe sexe. Putem spune că este o tumoră a copilului şi a adultului tânăr.

Histopatogeneza este incertă. Se pare că se formează din stratul granular extern al cortexului. Deşi sunt foarte heterogene au fost totuşi descrise trei forme: simple, complexe, nespecifice, delimitarea în una dintre celei trei categorii nefiind de utilitate practică (1). În general există elemente gliconeuronale reprezentate de oligodendrocite şi noduli gliali asociaţi cu displazia corticală Studii cu proteine de tipul Bcl-2, bcl-x care inhibă apoptoza, au arătat o exprimare aberantă a acestor proteine similare celei descrise în ganglioglioame (alt tip de tumori asociate cu displazie şi epilepsie refractară). Markerii neuronali (sinaptophysin, enolaze neuronale specifice) şi markerii gliali (GFAP, ES-100) sunt pozitivi. Deşi este o tumoră benignă poate avea un index MIB-1 crescut (MIB-1 e un marker al proli-

ferării celulare, indexul MIB-1 reprezentând raportul dintre numărul celulelor tumorare pozitive la 100 de celule tumorare numărate). Au fost incluse în categoria tumorilor neuronale şi neurogliale mixte (2).

Din punct de vedere imagistic se prezintă ca leziuni corticale fără edem perilezional şi fără efect de masă, cu localizare frecvent temporală, dar şi parietală, frontală, occipitală şi chiar subtentorial-cerebeloasă. Aspectul CT este al unei leziuni hipodense şi omogene, uneori cu calcificări, alteori cu configuraţie chistică şi de obicei fără captare a substanţei de contrast (3). Aspectul RM este cu leziuni hipointense în secţiunile ponderate în T1 şi hiperintense în T2. Rareori apare enhncement moderat la administrarea de Gadolinium. Edemul şi efectul de masă lipsesc apărînd doar în cazul complicaţiilor hemoragice. Tumora are margini bine conturate (4). Examinarea RM nu poate elucida diagnosticul, astrocitoamele şi oligodendrogliomele putând avea aspect imagistic similar uneori (5). În aceste cazuri se cercetează profilul metabolic unic al tumorii. Studii PET (18F-FDGPEP) au demonstrat un metabolism redus al glucozei. TND sunt inactive din punct de vedere metabolic. Combinaţia preoperatorie a PET cu brain mapping funcţional permite aprecierea tipului tumoral, decelând arii corticale importante din punct de vedere funcţional. În acest mod abordul chirurgical este optim cu minimizarea sechelelor neurologice (6).

Diagnosticul diferenţial include oligodendroglioamele, glioamele mixte şi ganglioglioamele. Diferenţierea de acestea este esenţială deoarece TDN nu au potenţial de creştere. Neevolutivitatea tumorii surprinsă imagistic este alt criteriu important pentru diagnosticul diferenţial. Figura 5 care reprezintă examinarea CT în 1996 şi figura 6 şi 7 care reprezintă examinarea RM în 2000, coroborate cu examenul imagistic din 2004 demonstrează acest fapt, fiind un alt argument important în susţinerea diagnosticului. Radio- sau chimioterapia sunt contraindicate, ţinând cont de pacienţii care de obicei sunt tineri, cu speranţa de viaţă normală şi cărora aceste terapii le pot induce nanism, afectarea QI sau tumori radioinduse. O cură radicală a tumorii poate garanta vindecarea epilepsiei şi poate preveni consecinţele neuropsihologice şi complicaţii evolutive precum hematoame sau infarcte hemoragice intratumorale (7). Chiar şi în cazurile unei intervenţii chirurgicale tardive rezultatul asupra evoluţiei crizelor este foarte bun (8).

Pacienta noastră este controlată relativ modest din punct de vedere al crizelor, cu 200 mg. Topiramat zilnic. De asemenea evaluarea psihologică efectuată cu aceeaşi baterie de teste la debutul crizelor şi după 12 ani de evoluţie, arată o scădere semnificativă a activităţii mnezice, a eficienţei operaţionale, a vocabularului şi a capacităţii cognitive, cu prezervarea funcţiei

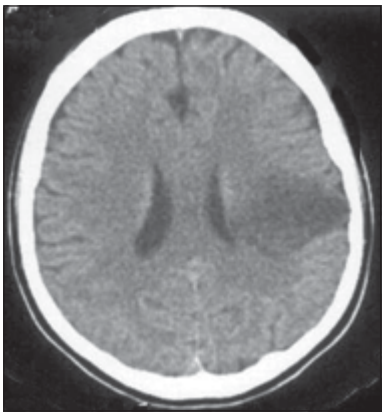

Figura 5

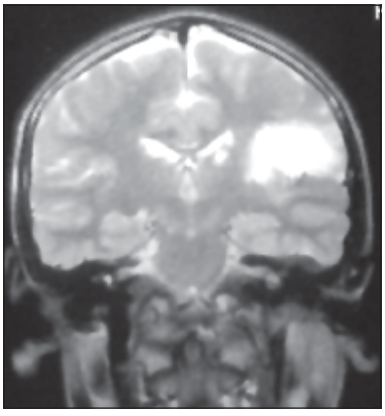

Figura 6

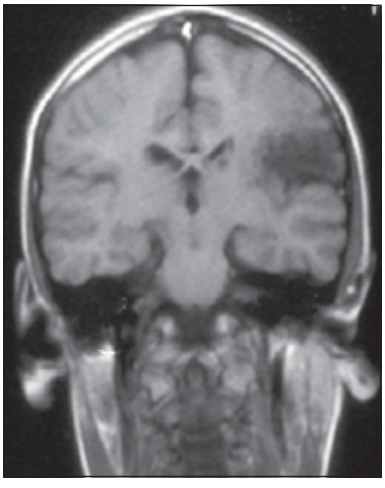

Figura 7

prosexice. Diagnosticarea precoce a acestui tip de tumoră şi abordarea chirurgicală a ei într-un centru specializat de chirurgie a epilepsiei ar fi fost benefică pacientei, familiei acesteia precum şi societăţii.

CONCLUZII

TND sunt mult mai frecvente la copiii şi adulţii tineri decât se credea până relativ recent. Ele trebuie diferenţiate de glioame de grad jos sau anaplazice. În majoritatea cazurilor nu pot fi identificate pe baza examenului histologic. Astfel pentru a le diferenţia de tumorile maligne şi a evita un tratament neadecvat chimio- sau radioterapic, trebuie considerate criteriile clinice şi radiologie pentru

menţionarea diagnosticului. Chirurgia precoce şi completă, cu studii funcţionale pre şi intraoperatorii, duce în 85% din cazurile operate la controlul crizelor, evitându-se accidentele evolutive şi modificările neuropsihologice ca în cazul de faţă (9). Din păcate, toate studiile (mai ales tip serii de cazuri) publicate până în prezent, nu fac aprecieri decât la controlul crizelor pe perioade medii de urmărire dar nu se referă şi la sechelele neurologice cauzate de intervenţia chirurgicală.

Mulţumesc tuturor celor care m-au ajutat în investigarea cazului: prof. dr. D. Constantin, psiholog Diana Bălan din Clinica de Neurologie, prof. dr. I. Codorean, dr. D. Cuzino, dr. Maria Gălăman, dr. Adriana Rîmbu de la Centrul Clinic de Radiologie – Imagistică Medicală şi Medicină Nucleară a SCUMCB.

BIBLIOGRAFIE

1. **Honavar M, Janota I, Polkey CE** – Histological heterogeneity of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: identification and differential diagnosis in a series of 74 cases. *Histopathology*, 1999, 34, 342-356.
2. **Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S et al** – Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms: a study of 40 cases. *J Neurooncol*, 1999, 41, 267-280.
3. **Ostertun B, Wolf HK, Campos MG et al** – Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: MR and CT evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996, 17, 419-430.
4. **Trehan G, Bruge H, Vinchon M, Khalil C, Ruchoux MM, Dhellemmes P, Ares GS MR** – Imaging in the Diagnosis |of Desmoplastic Infantile Tumor: Retrospective Study of Six Cases. AJNR Am. *J Neuroradiol*, June 1, 2004, 25(6), 1028-1033.
5. **Provenzale JM, Ali U, Barboriak DP et al** – Comparison of patient age with MR imaging features of gangliogliomas. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174, 859-862.
6. **Lee DY, Chung CK, Hwang YS et al** – Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy. *J Neurooncol*, 1995, 47, 167-174.
7. **Thom M, Gomez-Anson B, Revesz T et al** – Spontaneous intralesional haemorrhage in dysembryoplastic neuroepithelial tumours: a series of five cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67, 97-101.
8. **Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, Otsubo H, Rutka JT, Snead III OC, Hawkins CE, Weiss SK** – Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: Long-term outcome and prognostic features. *Neurology*, June 22, 2004, 62(12), 2270-2276.
9. **Fomekong E, Baylac F, Moret C et al** – Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: analysis of 16 cases. *Neurochirurgie*, 1999, 45, 180-189.